

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-271075

(43)Date of publication of application : 19.10.1993

(51)Int.Cl.

A61K 31/405

A61K 9/06

A61K 31/405

A61K 47/10

A61K 47/14

(21)Application number : 04-068296

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 26.03.1992

(72)Inventor : SUGITA KIMIKO  
TANAKA SHIGEO  
NEMOTO MASAMI

## (54) ANTI-INFLAMMATORY ANALGESIC CREAM PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject preparation stably containing indomethacin, also excellent in percutaneous absorbability.

CONSTITUTION: The objective cream preparation with the pH level adjusted to 3.5-5.5, comprising (A) 0.3-2wt.% of indomethacin as active ingredient, (B) 10-30wt.% of a medium chain fatty acid triglyceride as base ingredient, (C) 1-10wt.% of a fatty acid ester, (D) 5-25wt.% of a nonionic surfactant, and (E) 3-20wt.% of propylene glycol.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

25.02.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

30.03.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-271075

(43) 公開日 平成5年(1993)10月19日

|                            |        |         |          |        |
|----------------------------|--------|---------|----------|--------|
| (51) Int. Cl. <sup>s</sup> | 識別記号   | 庁内整理番号  | F I      | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K                    | 31/405 | A A H   | 7252-4 C |        |
|                            | 9/06   | H       | 7329-4 C |        |
|                            | 31/405 | A B E   |          |        |
|                            | 47/10  | E       | 7433-4 C |        |
|                            | 47/14  | G       | 7433-4 C |        |
| 審査請求                       | 未請求    | 請求項の数 1 | (全 3 頁)  | 最終頁に続く |

(21) 出願番号 特願平4-68296

(22) 出願日 平成4年(1992)3月26日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 杉田 喜美子

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 田中 重男

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 根本 正美

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

(54) 【発明の名称】 消炎鎮痛クリーム製剤

(57) 【要約】

【目的】 インドメタシンを安定に含有し、なおかつ経皮吸収性に優れる消炎鎮痛クリーム製剤を提供する。

【構成】 有効成分としてインドメタシンを0.3~2重量%、基剤成分として中鎖脂肪酸トリグリセリドを10~30重量%、脂肪酸エステルを1~10重量%、非イオン性界面活性剤を5~25重量%、プロピレングリコールを3~20重量%配合し、pHを3.5~5.5に調製したクリーム製剤である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 インドメタシン0.3～2重量%、中鎖脂肪酸トリグリセリド10～30重量%、脂肪酸エステル1～10重量%および多価アルコール3～20重量%を含む、製剤のpHを3.5～5.5に調製したことを特徴とする消炎鎮痛クリーム製剤

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、有効成分としてインドメタシンを含有する消炎鎮痛外用クリーム製剤に関するものである。更に詳しくは、インドメタシンを安定に含有し、なおかつ経皮吸収性に優れる消炎鎮痛クリーム製剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 非ステロイド性消炎鎮痛剤の多くは水に難溶性であり、特にインドメタシンはグリセリン、流動パラフィンなどの通常の媒体にも溶解しない。そこで従来の外用剤においては、インドメタシンをカルボキシビニルポリマー水溶液中に分散した懸濁型の製剤やクロタミトン、低級アルコールに溶解した製剤（特公平2-50882号公報、特開平1-279831号公報）が知られている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、非ステロイド性消炎剤を単に基剤中に懸濁した製剤は溶解型の製剤に比べて皮膚からの吸収が悪く、整形外科領域の消炎鎮痛の目的には治療効果が十分に得られないことは知られている。また経皮吸収を良好に保つためには、皮膚に塗布しても基剤中にインドメタシンを溶解した状態で存在させる必要があり、アルコール等の揮発性の溶剤のみを使用したものでは、皮膚に塗布しても浸透する前に溶剤を失って結晶が析出し、効力を十分に発揮できなくなるなどの問題点がある。クロタミトンに溶解させる方法では、安定性の改善方法としては不十分であった。このようにクリーム基剤中にインドメタシンを均一に溶解した状態で安定性を確保することは非常に困難である。従って、インドメタシンの経皮吸収性と安定性に優れた製剤が望まれていた。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは前述の問題点を解決するため鋭意研究した結果、インドメタシンを中鎖脂肪酸トリグリセリドおよび脂肪酸エステルの混合物に溶解し、pH領域を3.5～5.5に調製した場合に安定性が、さらに多価アルコールを添加した場合に経皮吸収性が優れることを見出し、本発明を完成するに至った。以下に本発明の成分についてさらに詳細に説明する。

【0005】 有効成分のインドメタシンは0.3～2重量%で十分その効果が期待できる。中鎖脂肪酸トリグリセリドは10～30重量%、脂肪酸エステルとしては、

ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソプロピルなどがあげられる。より好ましい脂肪酸エステルとしては、アジピン酸ジイソプロピルがあげられる。これらの脂肪酸エステルは、1～10重量%配合される。多価アルコールとしては、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ブチレングリコール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリンなどがあげられる。より好ましい多価アルコールとしては、プロピレングリコールがあげられる。これらの多価アルコールは、3～20重量%配合される。pH調節剤は特に制限はないが、リン酸、クエン酸、亜リン酸、酢酸などとそのアルカリ金属塩の組合せが好ましい。これらの配合量は製剤のpHが3.5～5.5となるように適宜、調製される。

【0006】 本発明の製剤には、さらに上述の成分に加えて、非イオン性界面活性剤とそれ以外の医薬品として許容される添加物を用いることができる。非イオン性界面活性剤としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸などのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステルおよび脂肪酸グリセリンがあげられる。これらの非イオン性界面活性剤の中で、ポリオキシエチレンの付加モル数が20以下のポリオキシエチレンソルビタンモノステアリン酸エステル、モノステアリン酸ソルビタンおよびモノステアリン酸グリセリンの組合せが好ましい。これらの非イオン性界面活性剤は、5～25重量%配合される。添加物としてはジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールなどの抗酸化剤、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどの防腐剤、香料等が含まれる。

【0007】 本発明のクリーム製剤を得るには、有効成分であるインドメタシンを中鎖脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸エステルおよび非イオン性界面活性剤の混合物に加温して溶解させ、多価アルコールとpH調節剤の水溶液を添加し、乳化してクリーム製剤とする。

## 【0008】

【発明の効果】 本発明によって得られるインドメタシンクリーム製剤は、長期保存しても安定であり、インドメタシンの析出および形状の変化も生じない。しかもインドメタシンの経皮吸収性に優れている。

## 【0009】

【実施例】 以下に実施例及び試験例をあげ、本発明を具体的に説明する。

## 【0010】 実施例1

インドメタシン0.75gにアジピン酸ジイソプロピル5g、中鎖脂肪酸トリグリセリド20g、ニッコール(TS-10)6g、ニッコール(SS-10)3gおよびニッコール(MGS-DEX)8gを加え、75℃

に加熱して溶解した。次に、プロピレングリコール12 g、クエン酸0.13 gおよびクエン酸ナトリウム0.06 gを水45.06 gに溶解し、これと先の溶解液とを均一に乳化するまで攪拌して、pH4.4のクリームを得た。

#### 【0011】比較例1

インドメタシン0.75 gにクロタミトン5 g、ニコール(TS-10)5 g、流動パラフィン3 g、ミリスチン酸イソプロピル15 gを加え、70℃に加熱して溶解した。これにカルボキシビニルポリマー1 gを水60 gに膨潤した溶液を加え、攪拌して乳化した。次に、ジイソプロパノールアミン0.5 gを水9.75 gに溶かした溶液を加え、均一になるまで攪拌してインドメタシンが溶解したクリームを得た。

#### 【0012】比較例2

\* 【表1】

| 保存期間 | 直後  | 1ヶ月  | 3ヶ月  | 6ヶ月  |
|------|-----|------|------|------|
| 実施例1 | 100 | 99.8 | 98.0 | 96.3 |
| 比較例1 | 100 | 98.1 | 91.2 | 83.0 |

【0015】表1からわかるように、実施例1は比較例1に対して、インドメタシンの経時的な安定性に優れている。

#### 【0016】試験例2

実施例1および比較例2で得られた製剤について、インドメタシンの経皮吸収性試験を行った。試験は剪毛した家※

\*流動パラフィン3 gにニコール(TS-10)0.5 gを加え、70℃に加熱して溶解した。これにカルボキシビニルポリマー1 gを水85 gに膨潤した溶液を加え、攪拌して乳化した。次に、ジイソプロパノールアミン0.5 gを水9.25 gに溶かした溶液を加えて攪拌後、インドメタシン0.75 gを加えて、均一に分散するまで攪拌してクリームを得た。

#### 【0013】試験例1

実施例1および比較例1で得られた製剤について、インドメタシンの経時的な熱安定性を調べた。各々の製剤を褐色びんに入れ40℃に保存して、定期的にインドメタシンの含有量を測定した結果をインドメタシンの残存率(%)として表1に示す。

#### 【0014】

【表1】

※兎の腹部に各々の製剤を塗布し、2、4、8および24時間後に採血して、インドメタシンの血中濃度をHPLC法で定量した。血中濃度(ng/ml)の測定結果を表2に示す。

#### 【0017】

【表2】

| 時間   | 2時間後 | 4時間後 | 8時間後 | 24時間後 |
|------|------|------|------|-------|
| 実施例1 | 59   | 65   | 79   | 107   |
| 比較例2 | 10   | 11   | 12   | 27    |

【0018】表2からわかるように、インドメタシン溶解型の実施例1は分散型の比較例2に比べ、有意に血中★

★濃度が高く、経皮吸収性に優れていた。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>

A61K 47/14

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

J 7433-4C